SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisordinol Depot 200 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zuclopenthixoli decanoas 200 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, nažloutlý olejový roztok téměř bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba schizofrenie a jiných psychóz, zejména s těmito příznaky: halucinace, bludy, poruchy myšlení doprovázené agitovaností, neklidem, hostilitou a agresivitou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dospělí
Dávkování a interval mezi jednotlivými injekcemi jsou individuálně upraveny dle stavu pacienta. Cílem je dosažení maximálního potlačení psychotických symptomů s minimem nežádoucích účinků.

Během udržovací léčby se obvyklá dávka pohybuje v rozmezí 200-400 mg (1-2 ml) každé 2-4 týdny.

Některým pacientům je nutno podat dávku vyšší, případně zkrátit interval mezi jednotlivými dávkami. Injekci o objemu vyšším než 2 ml je vhodné rozdělit na dvě aplikační místa.

Pokud se přechází z perorální formy (zuklopenthixol) nebo injekční formy (zuklopenthixol-acetát) přípravku na depotní udržovací léčbu (zuklopenthixol-dekanoát), je třeba dodržet tato pravidla:

1. Přechod z perorální formy (zuklopenthixol) na depotní injekční (zuklopenthixol-dekanoát)
- každé 2 týdny 8násobek původní perorální dávky
- každé 4 týdny 16násobek původní perorální dávky

Zuklopenthixol v perorální formě se nadále užívá během prvního týdne po podání první injekce, avšak v nižší dávce.

2. Přechod z injekční formy (zuklopenthixol-acetát) na depotní injekční formu (zuklopenthixol-dekanoát)
Současně s poslední injekcí zuklopenthixol-acetátu (100 mg) se podá intramuskulárně 200-400 mg (1-2 ml) zuklopenthixol-dekanoátu a opakuje se každé 2 týdny. Někdy je nutné podat dávku vyšší nebo zkrátit interval mezi jednotlivými injekcemi.

Zuklopenthixol-acetát a zuklopenthixol-dekanoát se mohou smísit v jedné injekční stříkačce a mohou být podány současně.

Při přechodu z jiných depotních přípravků je třeba se řídit následujícím vztahem: 200 mg zuklopenthixol-dekanoátu odpovídá 25 mg flufenazin-dekanoátu, 40 mg cis(Z)-flupentixol-dekanoátu nebo 50 mg haloperidol-dekanoátu.

Následující dávky zuklopenthixol-dekanoátu a intervaly mezi jednotlivými injekcemi závisí na terapeutické odpovědi pacienta.

Starší pacienti
Dávkování u starších pacientů se má pohybovat na spodní hranici dávkovacího rozmezí.

Děti a dospívající
Cisordinol Depot se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím vzhledem k nedostatku klinických zkušeností.

Porucha funkce ledvin
Cisordinol Depot je možno podávat pacientům s poruchou funkce ledvin v obvyklých dávkách.

Porucha funkce jater
Doporučuje se pečlivé dávkování, a pokud je to možné, sledování hladiny v séru.

Způsob podání
Cisordinol Depot se podává formou intramuskulární injekce do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Injekci o větším objemu než 2 ml je třeba rozdělit do dvou a aplikovat na různá místa. Místní snášenlivost je dobrá.

Ampulku uchopte mezi prsty obou rukou tak, že červený bod bude uprostřed mezi palci, a rozlomte.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Oběhový kolaps, útlum vědomí jakéhokoli původu (např. intoxikace alkoholem, barbituráty nebo opioidy), kóma.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání neuroleptik existuje riziko vzniku neuroleptického maligního syndromu (hypertermie, svalová ztuhlost, výpadky vědomí, nestabilita vegetativního nervového systému). Riziko je pravděpodobně vyšší při podávání účinnějších neuroleptik. U pacientů s již existujícím onemocněním nebo poškozením mozku, mentální retardací, nadměrným užíváním opioidů nebo alkoholu je vyšší výskyt fatálního zakončení.

Opatření: ukončit podávání neuroleptika. Symptomatická léčba a zavedení obecných podpůrných opatření. Může být výhodné podat dantrolen a bromokriptin.

Symptomy mohou přetrvávat někdy déle než týden po přerušení perorální neuroleptické léčby, v případě depotní léčby i delší dobu.

Obdobně jako jiná neuroleptika je třeba i zuklopenthixol-dekanoát podávat s opatrností u pacientů s onemocněním nebo poškozením mozku, křečemi a při pokročilém stupni onemocnění jater.

Podobně jako jiné psychotropní látky může zuklopenthixol-dekanoát ovlivnit vztah glukosy a inzulinu natolik, že je zapotřebí upravit dávkování antidiabetik u diabetiků.

Pacienti léčení dlouhodobě, zejména vyššími dávkami, mají být pečlivě sledováni a pravidelně má být vyhodnocováno, zda je možno snížit udržovací dávku.

Zuklopenthixol-dekanoát stejně jako jiné léčivé látky patřící do skupiny antipsychotik může vyvolat prodloužení QT intervalu.

Přetrvávající prodloužení QT intervalu může zvýšit riziko výskytu maligních arytmií. Zuklopenthixol-dekanoát má být používán s opatrností u rizikových pacientů (s hypokalemií, hypomagnesemií či genetickou predispozicí) a u pacientů s výskytem kardiovaskulárních chorob v anamnéze (např. prodloužení QT intervalu, výrazná bradykardie (<50 tepů za minutu), nedávno prodělaný akutní infarkt myokardu, nekompenzované srdeční selhání nebo srdeční arytmie). Je zapotřebí vyhnout se současnému podávání s ostatními antipsychotiky (viz bod 4.5).

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby přípravkem Cisordinol Depot tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

U antipsychotik, včetně zuklopenthixol-dekanoátu, byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Dlouhodobě působící depotní antipsychotika mají být podávána s opatrností s přípravky se známým myelosupresivním potenciálem, protože nemohou být z organismu rychle odstraněna, pokud by to situace vyžadovala.

Starší pacienti
Cerebrovaskulární účinky
V randomizovaných studiích kontrolovaných placebem se u dementních pacientů léčených některými atypickými antipsychotiky vyskytl přibližně 3násobný nárůst rizika výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus tohoto nárůstu rizika není znám. Navýšení rizika není vyloučeno při užívání jiných antipsychotik nebo u jiných populací pacientů. Zuklopenthixol-dekanoát se má používat s opatrností u pacientů s rizikem výskytu cévní mozkové příhody.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí
Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika, a i jeho příčina zůstává neznámá.

Zuklopenthixol-dekanoát není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost
Zuklopenthixol-dekanoát může prohloubit sedativní účinek alkoholu, barbiturátů nebo dalších látek působících tlumivě na CNS.

Neuroleptika mohou zesilovat či zeslabovat účinek antihypertenziv; antihypertenzivní působení guanethidinu a podobně působících látek je sníženo.

Současné užívání neuroleptik a lithia zvyšuje riziko neurotoxicity.

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika si vzájemně inhibují metabolismus.

Zuklopenthixol-dekanoát může snížit účinek levodopy a adrenergně působících léčivých látek.

Současné užití s metoklopramidem a piperazinem zvyšuje riziko výskytu extrapyramidových symptomů.

Zuklopenthixol je částečně metabolizován systémem CYP2D6. Současné užití s léčivými látkami, které inhibují tento enzymatický systém, může vést k poklesu clearance zuklopenthixolu.

Riziko prodloužení QT intervalu během podávání antipsychotik může být zvýšeno současným užíváním s léčivými přípravky, které významně prodlužují QT interval. Současné užívání s takovými přípravky se nedoporučuje. Jedná se o tyto skupiny léčivých přípravků:

- antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin)
- některá makrolidová antibiotika (např. erythromycin)

- některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol)
- některá chinolonová chemoterapeutika (např. gatifloxacin, moxifloxacin)

Tento výčet není úplný. Je třeba se vyhnout současnému užívání s jinými přípravky významně prodlužujícími QT interval (např. cisaprid, lithium).

Přípravky způsobující elektrolytovou nerovnováhu jako thiazidová diuretika (hypokalemie) a přípravky zvyšující koncentraci zuklopenthixol-dekanoátu v plazmě, mají být užívány pouze s opatrností, protože mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu a vzniku maligních arytmií (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Zuklopenthixol-dekanoát nemá být podáván během těhotenství, pokud očekávaný přínos nepřeváží možné riziko vzhledem k plodu.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně zuklopethixol-dekanoátu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě monitorováni.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3)

Kojení
Zuklopenthixol se vylučuje do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Při použití terapeutických dávek je ovlivnění kojence nepravděpodobné. Dávka požitá kojencem během kojení je nižší než 1 % dávky podané matce, vztaženo k její hmotnosti (mg/kg). Matka může během kojení pokračovat v léčbě zuklopethixol-dekanoátem, pokud je to z klinického hlediska nutné. Doporučuje se však pečlivě sledovat kojence, zvláště během prvních 4 týdnů po narození.

Fertilita
U člověka byly hlášeny nežádoucí účinky jako hyperprolaktinemie, galaktorea, amenorea, erektilní dysfunkce a selhání ejakulace (viz bod 4.8). Tyto účinky mohou mít negativní vliv na ženskou a/nebo mužskou sexuální funkci a fertilitu.
Pokud se vyskytne klinicky signifikantní hyperprolaktinemie, galaktorea, amenorea nebo sexuální dysfunkce, má být zváženo snížení dávky (pokud je to možné) nebo ukončení terapie. Účinky jsou po ukončení reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cisordinol Depot působí sedativně. Pacienti, kteří užívají psychotropní látky, mohou mít do určité míry zhoršenou schopnost soustředit se a udržet pozornost a mají být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků většinou závisí na podané dávce. Frekvence výskytu a závažnost jsou nejvýraznější na počátku léčby a v jejím dalším průběhu ustupují.

Extrapyramidové reakce se mohou vyskytnout zejména během několika prvních dnů po podání injekce a v počátcích léčby. Ve většině případů mohou být tyto nežádoucí účinky zvládnuty snížením dávky a/nebo užíváním antiparkinsonik. Rutinní profylaktické užívání antiparkinsonik se nedoporučuje. Antiparkinsonika nemírní příznaky tardivní dyskineze, naopak je mohou zhoršit. Doporučuje se snížení dávky, případně, pokud je to možné, ukončení léčby zuklopethixolem. Při perzistující akatizii může být vhodné podání benzodiazepinu nebo propranololu.

Frekvence výskytu pocházejí z literatury a spontánních hlášení.

Frekvence jsou definovány takto:
velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Thrombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Vzácné	Hyperprolaktinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Hyperglykemie, porucha glukosové tolerance, hyperlipidemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie, deprese, anxieta, nervozita, abnormální sny, agitovanost, pokles libida
	Méně časté	Apatie, noční můry, zvýšení libida, stavy zmatenosti
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, akatizie, hyperkineze, hypokineze
	Časté	Tremor, dystonie, hypertonie, závratě, bolest hlavy, parestezie, poruchy pozornosti, amnézie, poruchy chůze
	Méně časté	Tardivní dyskineze, hyperreflexie, dyskineze, parkinsonismus, synkopa, ataxie, porucha řeči, hypotonie, křeče, migréna
	Velmi vzácné	Neuroleptický maligní syndrom
Poruchy oka	Časté	Poruchy akomodace, zrakové poruchy
	Méně časté	Okulogyrická krize, mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Hyperakuze, tinitus
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie, palpitace
	Vzácné	Prodloužení QT intervalu
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze, návaly horka
	Velmi vzácné	Žilní tromboembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kongesce nosní sliznice, dyspnoe

Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech
	Časté	Hypersekrece slin, obstipace, zvracení, dyspepsie, diarea
	Méně časté	Bolest břicha, nauzea, flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální funkční jaterní testy
	Velmi vzácné	Cholestatická hepatitis, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperhidróza, pruritus
	Méně časté	Vyrážka, fotosenzitivní reakce, poruchy pigmentace, seborea, dermatitis, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie
	Méně časté	Svalová rigidita, trismus, torticolis
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poruchy močení, retence moči, polyurie
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním období	Není známo	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Selhání ejakulace, erektilní dysfunkce, poruchy orgasmu u žen, suchost vulvovaginální sliznice
	Vzácné	Gynekomastie, galaktorea, amenorea, priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie, únava, malátnost, bolest
	Méně časté	Žízeň, reakce v místě aplikace, hypotermie, horečka

Při podávání zuklopenthixol-dekanoátu se stejně jako při užití jiných přípravků ze skupiny antipsychotik vyskytly sporadické případy prodloužení QT intervalu, komorových arytmií - fibrilace komor, komorové tachykardie, torsade de pointes a případy náhlého neobjasněného úmrtí (viz bod 4.4).

Náhlé přerušení podávání zuklopethixol-dekanoátu může být spojeno s výskytem příznaků z vysazení. Nejčastější příznaky jsou: nauzea, zvracení, anorexie, diarea, rinorea, pocení, myalgie, parestezie, insomnie, neklid, anxieta a agitovanost. U pacientů se může vyskytnout také vertigo, porucha vnímání tepla a chladu a třes. Příznaky se obvykle objeví 1 až 4 dny po vysazení a ustupují během 7 až 14 dní.

<u>Hlášení podezření na nežádoucí účinky</u>
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vzhledem k aplikační formě je předávkování málo pravděpodobné.

Příznaky
Somnolence, kóma, poruchy hybnosti, křeče, šok, hypertermie/hypotermie.

Byly zaznamenány změny EKG, prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, zástava srdce a komorové arytmie v případě současného užití nadměrné dávky a léků ovlivňujících činnost srdce.

Léčba
Léčba je symptomatická a podpůrná. Je nutno zajistit podporu dýchání a kardiovaskulárního systému. Nedoporučuje se podání epinefrinu (adrenalin), protože může způsobit další snížení krevního tlaku. Křeče je možno zvládnout diazepamem a poruchy hybnosti biperidenem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina
Neuroleptika (antipsychotika), deriváty thioxanthenů

ATC kód: N05AF05

Mechanismus účinku
Zuklopenthixol je neuroleptikum ze skupiny thioxantenů.

Antipsychotické působení neuroleptik souvisí s jejich schopností blokovat dopaminové receptory, k celkovému účinku patrně též přispívá blokáda serotoninových receptorů (5-HT). Zuklopenthixol za podmínek *in vitro* má vysokou afinitu k dopaminovým receptorům D_1 a D_2, k adrenergním receptorům α_1, k serotoninovým 5-HT_2, ale žádnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Slabou afinitu projevuje k histaminovým receptorům H_1, žádnou k adrenergním receptorům α_2.
In vivo převažuje afinita k dopaminovým receptorům D_2 nad D_1. Zuklopenthixol se projevil jako účinné neuroleptikum ve všech behaviorálních studiích neuroleptické aktivity (schopnosti blokovat dopaminové receptory). Byla nalezena korelace mezi modely *in vivo*, afinitou k dopaminovým receptorům D_2 *in vitro* a průměrnou denní perorální antipsychoticky působící dávkou.
Podobně jako řada dalších neuroleptik zuklopenthixol zvyšuje hladiny prolaktinu v séru.

Farmakologické studie jasně prokázaly, že zuklopenthixol-dekanoát v olejovém roztoku má prodloužený neuroleptický účinek a že množství podané látky schopné zajistit požadovaný účinek delší dobu je výrazně nižší v případě podání depotní formy v porovnání s každodenním užíváním perorální formy zuklopenthixolu. Pro užití v klinické praxi to znamená, že podáním přípravku v depotní formě je možno dosáhnout prodlouženého neuroleptického účinku bez zřetelné sedace. Riziko interakce s anestetiky je nízké.

Klinická účinnost a bezpečnost
V klinické praxi je zuklopenthixol-dekanoát určen k udržovací léčbě chronických psychotických pacientů. Dobrých výsledků léčby bylo dosaženo při zvládání hyperaktivních a agresivních mentálně postižených pacientů.

Zuklopenthixol-dekanoát způsobuje přechodnou sedaci závislou na podané dávce. Sedace se neobjevuje v případě převodu pacienta na udržovací léčbu zuklopenthixol-dekanoátem z perorální léčby zuklopenthixolem nebo z intramuskulární léčby zuklopenthixol-acetátem. Tolerance na nespecifický sedativní efekt se vyvíjí rychle.

Zuklopenthixol-dekanoát je vhodný zejména pro léčbu pacientů agitovaných, neklidných, hostilních nebo agresivních.

Zuklopenthixol-dekanoát umožňuje kontinuální léčbu zejména těch pacientů, na které není spolehnutí, že budou řádně dodržovat pravidla perorální léčby. Zuklopenthixol-dekanoát tak zajistí prevenci častých relapsů, které vznikají jako důsledek špatné spolupráce pacienta při perorální léčbě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Esterifikací zuklopenthixolu s kyselinou dekanovou vznikne vysoce lipofilní zuklopenthixol-dekanoát. Pokud je tento ester rozpuštěn v oleji a podán intramuskulárně, pomalu difunduje do vodné fáze v těle, kde rychle dochází hydrolýzou k uvolnění aktivního zuklopenthixolu.

Maximální koncentrace v séru po intramuskulárním podání je dosaženo během 3 až 7 dnů. Při očekávaném biologickém poločasu 3 týdny (zahrnujícího uvolnění látky z depa) je dosaženo ustáleného stavu přibližně po 3 měsících opakovaného podání.

Distribuce
Zdánlivý distribuční objem zuklopenthixolu $(V_d)_\beta$ je přibližně 20 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je 98-99 %.

Biotransformace
Zuklopenthixol se metabolizuje třemi hlavními způsoby: sulfoxidací, N-dealkylací postranního řetězce a konjugací s kyselinou glukuronovou. Metabolity nejsou psychofarmakologicky aktivní. Zuklopenthixol převažuje nad metabolity v mozku i v ostatních tkáních.

Eliminace
Eliminační poločas zuklopenthixolu ($T_{½ \beta}$) je přibližně 20 hodin, střední systémová clearance (Cl_s) je 0,86 l/min.
Zuklopenthixol se vylučuje z větší části stolicí, ale do určité míry též močí (asi 10 %). Pouze přibližně 0,1 % dávky se vyloučí močí v nezměněné formě, tzn. že léčivo zatěžuje ledviny jen zanedbatelným způsobem.

U kojících matek se zuklopenthixol vylučuje v malém množství mateřským mlékem. V ustáleném stavu před podáním další perorální nebo depotní dávky dosahuje poměr koncentrace v mateřském mléku a koncentrace v séru střední hodnoty přibližně 0,29.

Linearita
Farmakokinetika je lineární. Střední hodnota ustáleného stavu plazmatické hladiny zuklopenthixolu, která se ustaví před další dávkou a odpovídá podání 200 mg zuklopenthixol-dekanoátu každé 2 týdny, je zhruba 10 ng/ml (25 nmol/l).

Starší pacienti
Farmakokinetické vlastnosti zuklopenthixolu nejsou závislé na věku pacientů.

Snížená funkce ledvin
Na základě farmakokinetických vlastností léčiva je důvodné se domnívat, že snížená funkce ledvin nemá vliv na hladiny mateřské látky v séru.

Snížená funkce jater
Údaje nejsou k dispozici.

Polymorfismus
Studie *in vivo* ukázaly, že část metabolických pochodů podléhá genetickému polymorfismu, který se projeví oxidací sparteinu/debrisochinu (CYP2D6).

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Plazmatická hladina před dalším podáním v rozmezí 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) a s kolísáním max/min <2,5 je doporučená pro udržovací léčbu pacientů se schizofrenií mírné až střední závažnosti. Farmakokineticky odpovídá dávka 200 mg zuklopenthixol-dekanoátu každé 2 týdny nebo 400 mg každé 4 týdny perorální dávce 25 mg zuklopenthixolu denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita
Zuklopenthixol má nízkou akutní toxicitu.

Chronická toxicita
Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití zuklopenthixolu.

Reprodukční toxicita
V třígenerační studii u potkanů bylo pozorováno zpoždění v páření. Jakmile ke spáření došlo, vliv na fertilitu nebyl zjištěn. Při pokusu, při němž byl zuklopethixol podáván v potravě, byla pozorována zhoršená výkonnost při páření a snížená březost potkanů.

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly embryotoxické nebo teratogenní účinky. V peri/postnatálních studiích u potkanů vedly dávky 5 a 15 mg/kg/den ke zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zkrácenému přežití mláďat a opožděnému vývoji mláďat. Klinický význam těchto poznatků je nejasný. Je však možné, že takové ovlivnění novorozených mláďat je způsobeno nevšímavostí samic vyvolanou podáním toxických dávek zuklopenthixolu samici.

Podávání zuklopethixolu samicím nebo samcům potkanů bylo spojováno s mírným zpožděním páření. Při pokusu, při němž byl zuklopethixol podáván v potravě, byla pozorována zhoršená výkonnost při páření a snížená březost potkanů.

Mutagenita a kancerogenita
Zuklopenthixol nepůsobí mutagenně ani karcinogenně. Ve studiích onkogenity u laboratorních potkanů způsobilo 2leté podávání dávky 30 mg/kg/den (nejvyšší dávkování) mírné statisticky nevýznamné zvýšení výskytu adenokarcinomu mléčné žlázy, adenomu a karcinomu buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu u samic a parafolikulárního karcinomu štítné žlázy. Mírné zvýšení výskytu uvedených tumorů je nálezem typickým pro D_2 antagonisty, kteří zvyšují sekreci prolaktinu u laboratorních potkanů. S ohledem na fyziologické rozdíly mezi potkany a člověkem je význam nálezů spojených se zvýšenou hladinou prolaktinu nejasný, přesto se nepředpokládá onkogenní riziko pro pacienty.

Místní toxicita
Je možné pozorovat místní poškození svalové tkáně po podání neuroleptik ve vodném roztoku, včetně zuklopenthixolu. Toto poškození svalové tkáně je mnohem většího rozsahu po aplikaci neuroleptik ve vodném roztoku v porovnání se zuklopenthixol-acetátem a zuklopenthixol-dekanoátem v olejovém roztoku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

Zuklopenthixol-dekanoát může být mísen pouze se zuklopenthixol-acetátem, který je rozpuštěn také ve středních nasycených triacylglycerolech.

Zuklopenthixol-dekanoát nesmí být mísen s depotními formami přípravků, které jsou rozpuštěny v sezamovém oleji. V takovém případě by totiž mohlo dojít k výraznému ovlivnění farmakokinetiky použitých přípravků.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule, tvarovaná vložka, krabička
Balení 1x1 ml, 10x1 ml (200 mg/ml).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/162/81-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 9. 1981
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2019